

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号  
特開2001-187737  
(P2001-187737A)

(43)公開日 平成13年7月10日(2001.7.10)

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>  
A 6 1 K 31/5415  
9/06  
9/08  
45/00  
A 6 1 P 27/16

識別記号

F I  
A 6 1 K 31/5415  
9/06  
9/08  
45/00  
A 6 1 P 27/16

テ-マコード\*(参考)

審査請求 未請求 請求項の数3 O L (全6頁)

(21)出願番号 特願2000-314538(P2000-314538)  
(22)出願日 平成12年10月16日(2000.10.16)  
(31)優先権主張番号 特願平11-295846  
(32)優先日 平成11年10月18日(1999.10.18)  
(33)優先権主張国 日本 (J P)

(71)出願人 000003698  
富山化学工業株式会社  
東京都新宿区西新宿3丁目2番5号  
(72)発明者 大橋 修  
富山県富山市堀川町355-6

(54)【発明の名称】 聴力改善剤

(57)【要約】

【課題】老人性難聴などのいわゆる器質性難聴の聴力を改善する医薬を提供すること。

【解決手段】本発明は、

①オキシカム系消炎鎮痛成分

②交感神経刺激成分、鎮咳成分および抗ヒスタミン成分から選ばれる一つ以上の成分を含有する聴力改善剤であり、器質性難聴における聴力を改善する医薬として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】①オキシカム系消炎鎮痛成分

②交感神経刺激成分、鎮咳成分および抗ヒスタミン成分から選ばれる一つ以上の成分を含有する聴力改善剤。

【請求項2】外用剤の剤形である請求項1記載の聴力改善剤。

【請求項3】①オキシカム系消炎鎮痛成分

②交感神経刺激成分、鎮咳成分および抗ヒスタミン成分から選ばれる一つ以上の成分

③ヒドロキシ低級アルキルアミン

④低級アルコール

⑤水

からなる聴力改善外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、器質性難聴における聴力を改善する医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】難聴の治療薬に関しては、例えば、トランス-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸を有効成分とする突発性難聴および変動する感音難聴の治療剤(特公昭56-49885号)、補酵素Qを有効成分とする難聴治療剤(特公昭56-49885号)、臭化ブロキシベンジルヒヨスクアミンを有効成分とする難聴・耳鳴治療剤(特公昭63-16363号)、活性型ビタミンDを有効成分とする語音聴力改善剤(特許2543587号)、ジヒドロピリジン化合物を含有する内耳微小循環改善剤(特開平4-364166号)、セレギリンを有効成分とする聴力損失の治療薬(特表平10-510843号)などが知られている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】近年、高齢化社会が進み、老人性難聴などのいわゆる器質性難聴の聴力を改善する医薬が求められている。

【0004】

【課題を解決するための手段】このような状況下、本発明者は以下の成分

①オキシカム系消炎鎮痛成分

②交感神経刺激成分、鎮咳成分および抗ヒスタミン成分から選ばれる一つ以上の成分を含有する組成物、とりわけ、該組成物を耳背部へ適用する外用剤として器質性難聴の聴力を改善することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0005】以下に、本発明を詳細に説明する。本発明の聴力改善剤に使用するオキシカム系消炎鎮痛成分としては、ビロキシカム、メロキシカム、テノキシカムおよびロルノキシカムが挙げられる。また、それらに互変異性体が存在する場合、そのいずれも使用することができます。

【0006】オキシカム系消炎鎮痛成分の配合量は、全

重量の0.1～20重量%、好ましくは、0.2～5重量%である。

【0007】本発明の聴力改善剤に使用する交感神経刺激成分としては、例えは、エフェドリン、メチルエフェドリン、メキシフェナミン、エビネフリン、イソプロテノール、オルシフレナリン、テルブタリン、サルブタモール、トリメトキノール、フェニルプロパノールアミン、ヘキソプレナリン、クロルプレナリン、ツロブテロール、プロカテロール、ビルブテロール、フェノテロール、フォルモテロール、クレンブテロール、マブテロールおよびそれらと塩酸、硫酸、フマル酸、臭化水素酸などとの塩が挙げられる。好ましいものとして、塩酸メチルエフェドリン、塩酸トリメトキノール、塩酸フェニルプロパノールアミン、塩酸メキシフェナミンなどが挙げられる。

【0008】交感神経刺激成分の配合量は、全重量の0.005～3重量%、好ましくは、0.01～2重量%である。

【0009】本発明の聴力改善剤に使用する鎮咳成分としては、例えは、コデイン、ジヒドロコデイン、デキストロメトルファン、ジメモルファン、ペントキシベリン、ベンプロペリン、チベビジン、イソアミニル、オキセラジン、エラジジノン、クロブチノール、クロペラスチン、クロフェダノール、ホミニベン、ノスカビンおよびそれらとリン酸、塩酸、臭化水素酸、クエン酸、ヒベンズ酸、タンニン酸、フェンジア酸などとの塩並びにグアイフェネシン、キョウニン水、ジャゼンソウ、桜皮エキスなどが挙げられる。好ましいものとして、臭化水素酸デキストロメトルファン、ヒベンズ酸チベビジン、ノスカビンおよびグアイフェネシンなどが挙げられる。

【0010】鎮咳成分の配合量は、全重量の0.1～10重量%、好ましくは、0.2～5重量%である。

【0011】本発明の聴力改善剤に使用する抗ヒスタミン成分としては、例えは、クロルフェニラミン、ジフェンヒドラミン、プロメタジン、シプロヘアブジン、ホモクロルシクリジン、クレマスチンおよびそれらと塩酸、マレイン酸、酒石酸などとの塩；ペミロラストおよびそれとカリウムとの塩；ケトチフェン、アゼラスチン、オキサトイド、メキタジン、アステミゾール、テルフェナジン、エビナステチンなどが挙げられる。好ましいものとして、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸ジフェンヒドラミンおよび塩酸プロメタジンなどが挙げられる。

【0012】抗ヒスタミン成分の配合量は、全重量の0.01～0.5重量%、好ましくは、0.02～0.2重量%である。

【0013】本発明の聴力改善剤において、オキシカム系消炎鎮痛成分0.1～20重量%、交感神経刺激成分0.01～3重量%、鎮咳成分0.1～10重量%、抗ヒスタミン成分0.01～0.5重量%が配合されたものが好ましく、さらに、オキシカム系消炎鎮痛成分0.2～

5重量%、交感神経刺激成分0.01～2重量%、鎮咳成分0.2～5重量%、抗ヒスタミン成分0.02～0.2重量%が配合されたものが好ましい。

【0014】本発明の聴力改善剤は、外用剤として用いられることが好ましく、とりわけ、耳背部への外用剤として適用することが好ましい。

【0015】外用剤の剤形として、軟膏剤、クリーム剤、液剤、スター剤、バップ剤、テープ剤などが挙げられ、好ましいものとしては、軟膏剤、クリーム剤、液剤が挙げられる。

【0016】外用剤にするにあたり、製剤学的に許容される製剤補助剤を加えることができる。製剤補助剤としては、ヒドロキシ低級アルキルアミンおよび低級アルコールが挙げられる。

【0017】本発明の聴力改善剤に使用されるヒドロキシ低級アルキルアミンとしては、メタノールアミン、エタノールアミン、プロパノールアミン、イソプロパノールアミン、ブタノールアミン、ジエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、トリエタノールアミンなどの、モノー、ジー、トリー(ヒドロキシC<sub>1-4</sub>アルキル)アミンが挙げられ、1種または2種以上を混合してもよい。

【0018】ヒドロキシ低級アルキルアミンの配合量は、オキシカム系抗炎症剤を可溶化させるのに充分な量であればよく、全重量の0.3～5重量%、好ましくは、0.3～3重量%である。

【0019】本発明の聴力改善剤に使用される低級アルコールとしては、メチルアルコール、エチルアルコール、ブロピルアルコール、イソブロピルアルコール、ブチルアルコールなどのC<sub>1-4</sub>アルキルアルコールが挙げられ、1種または2種以上を混合してもよい。

【0020】低級アルコールの配合量は、全重量の1.0～7.0重量%、好ましくは、1.5～5.5重量%である。

【0021】さらに、本発明の聴力改善剤に、一般の外用剤に配合されている成分を配合して治療効果および製剤の安定性を高めることができる。これららの成分としては、1-メントールおよびd-カンファーなどの清涼剤；ボリオキシアルキレンオキシド(ラウロマクロゴール、ステアリン酸ボリオキシル40、ボリソルベート80、ボリオキシエチレン硬化ヒマシ油60など)、多価アルコールエステル(モノステアリン酸グリセリン、ソルビタン脂肪酸エステル、セスキオレイン酸ソルビタン、ショ糖脂肪酸

#### 実施例1

ヒドロキシカム	0.5 (重量%)
臭化水素酸デキストロメトルファン	0.125
ノスカビン	0.125
グアイフェネシン	0.625
塩酸メチルエフェドリン	0.156
マレイン酸クロルフェニラミン	0.025
カルボキシビニルポリマー	0.8

エステルなど)およびアルカノールアミド(アルキロールアミド、ジエタノールアミド、モノエタノールアミドなど)などの界面活性剤；ベンジルアルコール、バラベンなどの防腐剤；プロピレングリコールなどの溶解補助剤およびセバシン酸ジエチルなどの吸収剤が挙げられる。

【0022】さらに、高級アルコールを配合して使用感を改善することができる。高級アルコールとしては、ラウリルアルコール、ミリストルアルコール、セチルアルコール、オレイルアルコール、ステアリルアルコール、フィトールなどの炭素数12～22の高級アルコールが挙げられるが、好ましいものとしては、セチルアルコールまたはステアリルアルコールが挙げられ、1種または2種以上を混合してもよい。高級アルコールの配合量は全重量の2～20重量%、好ましくは、2～10重量%である。また、ゲル化剤を配合しゲル状軟膏などができる。ゲル化剤としては、カルボキシビニルポリマーが挙げられ、配合量は全重量の0.5～1重量%である。

【0023】本発明の聴力改善剤は、通常公知の外用剤製造方法で製造できる。例えばゲル状軟膏の場合、

- (1) 蒸留水にカルボキシビニルポリマーを分散する。
- (2) 低級アルコールに高級アルコールを溶解する。
- (3) 低級アルコールにヒドロキシ低級アルキルアミンを溶解した後、さらにオキシカム系抗炎症剤を加え溶解する。
- (4) 蒸留水に交感神経刺激成分、鎮咳成分および抗ヒスタミン成分を溶解する。
- (5) (2)に(1)を加え攪拌する。次いで(3)および(4)を加えて攪拌してゲル化することで本発明のゲル状軟膏を製造することができる。さらに、例えば液剤の場合、
- (1) 低級アルコールにヒドロキシ低級アルキルアミン、多価アルコールエステル、アルカノールアミドを溶解した後、さらにオキシカム系抗炎症剤を加え溶解する。
- (2) 蒸留水に交感神経刺激成分、鎮咳成分および抗ヒスタミン成分を溶解する。
- (3) (1)に(2)を加え攪拌すると、本発明の液剤を製造することができる。

#### 【0024】

【実施例】以下に本発明を実施例に従って説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

ジイソプロパノールアミン	1.8
ラウロマクロゴール	1.0
ステアリルアルコール	7.0
エタノール	33.0
蒸留水	(残部)

上記各成分を混合し、均一に練合してpH8.7のクリーム状のゲル軟膏を得た。 【0025】

## 実施例2

ピロキシカム	1.0 (重量%)
グアイフェネシン	1.5
塩酸メチルエフェドリン	0.3
マレイン酸クロルフェニラミン	0.05
ジイソプロパノールアミン	1.2
ボリオキシチレン硬化ヒマシ油60	1.0
プロピレングリコール	20
エタノール	50
精製水	(残部)

上記成分を溶解し、pH8.8の淡黄色澄明な液剤を得た。 【0026】

## 実施例3

ピロキシカム	2.5 (重量%)
臭化水素酸デキストロメトルファン	0.6
ノスカビン	0.6
グアイフェネシン	3.0
塩酸メチルエフェドリン	0.8
マレイン酸クロルフェニラミン	0.1
ジイソプロパノールアミン	2.0
プロピレングリコール	20
HCO-60	1
エタノール	50
精製水	残部

上記成分を溶解し、pH9.5のほぼ溶解した淡黄色の液剤を得た。 【0027】

## 実施例4

ピロキシカム	0.5 (重量%)
グアイフェネシン	1.6
塩酸メチルエフェドリン	0.1
マレイン酸クロルフェニラミン	0.03
ジイソプロパノールアミン	1.2
プロピレングリコール	20
HCO-60	1
エタノール	50
精製水	残部

上記成分を溶解し、pH9.2の淡黄色澄明な液剤を得た。 【0028】

## 実施例5

ピロキシカム	0.5 (重量%)
グアイフェネシン	1.6
塩酸メチルエフェドリン	0.3
マレイン酸クロルフェニラミン	0.03

ジイソプロパノールアミン	1. 2
プロピレングリコール	20
HCO-60	1
エタノール	50
精製水	残部

上記成分を溶解し、pH 9. 1の淡黄色澄明な液剤を得た。

【0029】

## 実施例6

ピロキシカム	0. 25 (重量%)
臭化水素酸デキストロメトルファン	0. 03
ノスカビン	0. 03
グアイフェネシン	0. 16
塩酸メチルエフェドリン	0. 16
マレイン酸クロルフェニラミン	0. 01
ジイソプロパノールアミン	0. 6
プロピレングリコール	20
HCO-60	1
エタノール	50
精製水	残部

上記成分を溶解し、pH 8. 1のほぼ溶解した淡黄色の液剤を得た。

【0030】

## 参考例

ピロキシカム	0. 5 (重量%)
1-メントール	1. 0
カルボキシビニルポリマー	0. 8
ジイソプロパノールアミン	1. 8
ラウロマクロゴール	1. 0
ステアリルアルコール	7. 0
エタノール	33. 0
精製水	(残部)

上記各成分を混合し、均一に練合してpH 8. 7のクリーム状のゲル軟膏を得た。

【0031】試験方法

## 器質性難聴モデル

ヒトの器質性難聴に類似する、動物におけるモデルを作成を検討した。その結果、次に示す条件のモデルをヒト器質性難聴モデルとして用いた。

(1)動物：ハートレー系モルモット（雄、4週齢）

(2)聴力評価法：耳介反射（1000～20000Hz）

(3)難聴化の方法：モルモットの外耳道にゴム栓（4.5mm φ×15mm）を装着し、接着剤（アロンアルファ）で固定する。

(2)平均聴力の測定

各周波数における最小耳介反射音量を測定し、平均聴力

(\*) を算出した。

\* 平均聴力：4分法

低音域聴力：1000、2000、4000、8000 Hz のそれぞれ最小耳介反射音量の平均値

高音域聴力：8000、10000、15000、20000 Hz のそれぞれ最小耳介反射音量の平均値

【0032】本発明の効果を確認するため、実施例1を難聴モデルに塗布し、塗布後30分および60分後の聴力を求めた。対照は参考例とした。その結果、対照の参考例では平均聴力に何ら変化が観察されなかったが、本発明の実施例1では平均聴力の改善が観察された。結果を表1に示す。

【0033】

【表1】

表1 麻酔モデルにおける平均聽力 (単位: dB)

No.	状態	実施例1		参考例	
		平均聽力		平均聽力	
		低音域	高音域	低音域	高音域
1	無処置	3 9	4 4	3 9	4 4
	ゴム栓	4 9	5 2	4 8	5 0
	塗布 30 分	4 7	4 4	4 9	5 0
	塗布 60 分	4 4	4 2	5 0	4 9
2	無処置	3 7	3 7	3 7	3 7
	ゴム栓	5 0	5 1	5 5	5 1
	塗布 30 分	6 0	6 0	5 6	5 0
	塗布 60 分	5 5	5 5	5 5	5 0
3	無処置	4 4	3 9	4 4	3 9
	ゴム栓	6 0	6 0	5 7	5 5
	塗布 30 分	6 0	6 0	5 8	5 5
	塗布 60 分	N. M.	N. M.	6 0	5 8
4	無処置	3 8	3 9	3 8	3 9
	ゴム栓	5 1	5 7	5 1	5 2
	塗布 30 分	4 7	5 0	5 1	5 3
	塗布 60 分	4 6	5 1	4 8	5 0
5	無処置	3 5	3 2	3 5	3 2
	ゴム栓	4 5	5 0	4 6	4 8
	塗布 30 分	4 8	5 1	5 3	4 7
	塗布 60 分	4 7	5 1	5 1	4 6

N. M. : 測定不可

【0034】No. 3のモデルは完全に聴力を失った状態だったため、効果判定から除外した。(本実験系では最大音量は60dBであり、聴力レベル60dBは完全に聴力が失われた状態である。)結果をまとめると、

1/4: 無反応

2/4: 5~10dBの聴力レベルが回復

1/4: 10~15dBの聴力レベルが回復し、ゴム栓未装着の聴力レベルとはほぼ同じとなった。

## 【0035】

【発明の効果】本発明の①オキシカム系消炎鎮痛成分、②交感神経刺激成分、鎮咳成分および抗ヒスタミン成分から選ばれる一つ以上の成分を含有する組成物、とりわけ、該組成物の外用剤は、高音域および低音域の聴力、とりわけ、高音域の聴力を改善することから器質性難聴の聴力改善剤として有用である。